FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N° 163

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Michel, Alfred, André DEVRIESE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 décembre 1931 à BOULOGNE SUR SEINE
(Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE LYMPHO-HISTIOCYTOSE FAMILIALE

-:-

Président : Monsieur S. THIEFFRY (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Michel, Alfred, André DEVRIESE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 décembre 1931 à BOULOGNE SUR SEINE
(Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE LYMPHO-HISTIOCYTOSE FAMILIALE

-:-

Président : Monsieur S. THIEFFRY (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN ..... M. BROUET (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	COURY (Ch)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	N...

MM.

Pathologie exp. et comparée ..... MERKLEN (F.P)

Pathologie médicale ..... LAROCHE (Cl.)
BRICAIRE (H)

Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J)

Path. et Thér. générale ..... DEPARIS (M)

Pharmacologie ..... CHEYMOL (J)

Physiologie ..... BARGETON (D)
PARROT (J)

Phys. et Path. obstétricale ..... LEPAGE (F)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)

Tech. chir. et Chir. exp. ..... CAUCHOIX (J)

Thérapeutique ..... CONTE (M)

Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique ..... OLIVIER (G)

Biochimie médicale ..... DESGREZ (P)
POLONOVSKI(J)

Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)

Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J)

Physiologie ..... DEJOURS (P)

Physique médicale ..... KELLERSHOHN(L)
GOUGEROT (L)

Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale ... REDON (H)

Clinique cardiologique ..... SOULIE (P)

Cliniques chirurgicales
- Beaujon ..... LORTAT-JACOB(J.L)
- Cochin ..... LEGER (L)
- Hôtel-Dieu ..... PATEL (J)
- Saint-Antoine ..... GOSSET (J)
- Salpêtrière ..... SICARD (A)
- Tenon ..... OLIVIER (Cl)

Clin. de Chir.inf. et orth. ..... FEVRE (M)

Clin.chir.orth. et traumatol. ..... MERLE d'AUBIGNE (R)

Clin.de chir.cardio-vasculaire ..... DUBOST (Ch.)

Clin. de Chir.pleuro-pulmonaire ..... MATHEY (J)

Clinique endocrinologique ..... DECOURT (J)

Clinique de Génétique Médicale ..... LAMY (M)

Clinique gynécologique ..... HUGUIER (J)

Clin.des mal. cut. et syphil. ..... DEGOS (R)

	MM.
Clin. des mal. des enfants	TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clin. des mal.ment. et de l'encéph.	DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	BERNARD (J)
Clin. des mal. du système nerveux	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales — Broussais	LENEGRE (J)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Sainte-Anne	BOUDIN (G)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Lariboisière	SEZE (S.de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin.d'hydrologie et climatologie	DEBRAY (Ch)
Clin.méd. inf. de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique méd. propédeutique	JUSTIN-BESANÇON(L)
Clin.méd.soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M)
Clinique neurologique	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin.obst. et gynécologique	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	OFFRET (G)
Clin.oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clin.de péd. et de puériculture	THIEFFRY(S)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin.de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME(M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique therapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P)
Clinique traumatologique	PADOVANI (F)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.	JUDET (R)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin.de la 1ère enfance	LAPLANE (R)

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et Climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	GILLOT (C) CABROL (C) Pr.s.ch. COUINAUD (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) Pr.s.ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)Pr.s.ch. NEZELOFF (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)Pr.s.ch.
Bactériologie	BARBIER (P)Pr.s.ch. CHRISTOL (D) Pr.s.ch. DAGUET (G) LE MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie Médicale	BAULIEU (Et.) M.conf. BOURILLON (R) DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biochimie médicale	CARTIER (P)pr.s.ch. CORNILLOT (P) GONNARD (P)pr.s.ch. JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J.Cl.) NORDMANN (J)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.P) BOIVIN (P) HARTMANN(L)pr.s.ch.
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.Y)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)pr.s.ch. HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ(F)m.conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G)pr.s.ch. DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD(R)pr.s.ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT(J)pr.s.ch. SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)

MM.

Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY (Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BRÉGEAT (P)Pr.s.ch. DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)

MM.

Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)
Pathologie Chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L.) DAUTRY (P) DEMIRLEAU (J) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GALEY (J.-J.) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDARD d'ALLAINES (Cl de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LOYGUE (J) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M) NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) PREMONT (M) ROBERT (H) THOMERET (G) VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P) COTTENOT (F) LOEPER (J) Pr.s.ch. MAURICE (J) MIKOL (Cl) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J) AUQUIER (L) AUSSANNAIRE (M) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.)

Pathologie Médicale	BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CANIVET (J) CARLOTTI (J) CATINAT (J) CHRETIEN (J) CLOAREC (M) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) DEBRAY (J) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J) FRITEL (D) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M) HAZARD (J) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAGRUE (G) LESOBRE (R) LEVEQUE (B) MACREZ (C) MOREAU (L) NENNA (A) NICK (J) POULET (J) ROYER (P) TCHERDAKOFF (Ph) THIBAULT (Ph) TOURNEUR (R) VILLIAUMEY (J) WOLFROMM (R) Pr.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D) ALISON (J) CANLORBE (P) GORIN (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) LESTRADET (H) MALLET (R) MINKOWSKY (A) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C)

MM.

édiatrie-Puériculture	REY (J) RIBIERRE (M) ROSSIER (A) VIALATTE (J) MANDE (R)
harmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
hysiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (F) M.conf. HUGELIN (A)Pr.s.ch. LAURENT (D) SCHERRER (J) Pr. VASSEUR (B)
hysique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) Pr.s.ch. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C.)Pr.s.ch. TUBIANA (M) Pr.
neumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) RENAULT (P) SORS (Ch.) MEYER (A) Pr.
sychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
adiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
humatologie	MASSIAS (P)
tomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) m.conf. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R) GRELLET (M)
hérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
rologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie ..... DEBEYRE (J) Pr.
Clinique chirurgicale ..... VERNE (J.M.)Pr.
Clinique médicale ..... RAMBERT (P) Pr.

Clinique obstétricale ..... GRASSET (J)
MORIN (P)
MAYER (M)

Clinique ophtalmologique ..... DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture ..... LAPLANE (R) Pr.
Clinique psychiatrique ..... BARUK (H)
Clinique urologique ..... KUSS (R) Pr.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - PROFESSEURS CHARGES DE COURS D'HYGIENE
SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE BOLTANSKY (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté ... M LENA (J)
Conseiller administratif ... Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en chef de la Bibliothèque ... M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P)
LE NOIR (G)
QUIEVREUX (E)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A ma Mère

A ma Femme

A mes Fils

Bruno
Olivier
Marc

A la mémoire de mon Grand-Père

le Docteur Alfred de VRIESE

Ophtalmologiste
Médecin de la Cour Royale Belge

A la mémoire de mon Beau-Père

le Docteur André DEROCQUE

Capitaine d'Artillerie
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1914-1918
Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine
Chirurgien des Hôpitaux de Rouen

Mort au Champ d'Honneur

A Monsieur le Professeur S. THIEFFRY

Professeur de la Clinique de Pédiatrie
et de Puériculture de la Faculté de
Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueilli comme
Externe dans son service et
m'a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse

Hommage de ma gratitude et
de mon respect

A Monsieur le Docteur R. PERROT

Médecin de l'Hôpital de Neuilly

Qui a bien voulu m'accueillir jeune externe dans son service et m'a inspiré ce travail

Hommage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux attachement

A Monsieur le Docteur J. ETEVE

Chef du Laboratoire de l'Hôpital de Neuilly

Dont le dévouement et la compréhension nous furent précieux dans un moment difficile et qui nous a aimablement fourni les éléments anatomo-pathologiques de ce travail

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres d'Externat des Hôpitaux de de Paris

Monsieur le Docteur PIALOUX

Monsieur le Docteur NOUAILLE

Monsieur le Docteur MALLET

Monsieur le Docteur MOZZICONACCI

Monsieur le Docteur TARDIEU

A mes Amis

A PROPOS D'UN NOUVEAU CAS DE LYMPHO-HISTIOCYTOSE FAMILIALE

-:-:-:-

I

INTRODUCTION

-:-

Dans le cadre des réticuloses, on a isolé récemment sous le nom de Lympho-histiocytose, une affection associant :

1) Des signes cliniques : fièvre, hépato-splénomégalie, atteinte ganglionnaire, ictère, manifestations neurologiques et infectieuses, signes cutanés de spécificité plus douteuse.

2) Des modifications hématologiques : essentiellement une anémie qui s'aggrave au cours de l'évolution accompagnée d'une neutropénie et d'une importante lymphocytose.

3) Sur le plan anatomo-pathologique : une infiltration lympho-histiocytaire diffuse des principaux organes, foie, rate, ganglions, etc...

Nous apportons deux nouveaux cas de Lympho-histiocytose généralisée dont l'intérêt principal réside dans le caractère familial de l'affection : il s'agit en effet de deux soeurs dont les antécédents familiaux sont également chargés dans le domaine hématologique.

Mais en dehors de cette notion génétique, il existe un intérêt peut-être plus immédiatement pratique dans l'étude des quelques cas qui, comme le nôtre, illustrent les difficul-

tés qui surgissent lorsqu'on tente d'établir un diagnostic précis des faits observés et surtout, de rattacher les observations à un groupe nosologique déterminé. Les essais de classification ne manquent certes pas, mais aucune n'est pleinement satisfaisante, tant les caractères cliniques, anatomopathologiques des expressions réticulo-histiocytaires sont nuancées et diverses.

La multiplicité des termes utilisés pour désigner des observations paraissant proches, voire identiques les unes aux autres, souligne bien la complexité de la question, et aussi les difficultés rencontrées dès que l'on tente une classification satisfaisante.

Au départ, il manque des notions étiologiques précises ; on a d'abord pensé que les réactions réticulo-histiocytaires relevaient d'une cause infectieuse, microbienne ou virale. De fait, le tissu réticulo-endothélial réagit de façon à peu près constante à des agressions très diverses ; mais la conséquence en est que sous le terme de réticulo-endothélioses, de lympho-réticuloses, de lympho-histiocytoses, sont placés des faits très disparates.

Cette responsabilité d'une étiologie infectieuse s'est éclairée d'un jour nouveau lorsqu'un affinement des méthodes d'étude, en particulier l'électrophorèse, a montré qu'avec une chute des globulines sériques, l'organisme devenait incapable de lutter contre l'infection : celle-ci devenant alors conséquence et non plus cause, de la maladie.

Enfin, l'observation de cas familiaux permet d'affirmer au moins pour certaines observations, sinon pour toutes, le caractère constitutionnel, génétique, de ces réticulo-histio-

cytoses ; fait intéressant théoriquement, mais qui sur le plan pratique, limite l'espoir d'une action efficace sur l'étiologie et surtout le traitement de ces hémopathies.

Le modeste travail que nous avons réalisé ne vise évidemment pas à clarifier une question que des auteurs de premier plan, appartenant à diverses disciplines et à divers pays, n'ont pas encore réussi à résoudre totalement. Simplement, l'apport de cas nouveaux, en enrichissant le dossier documentaire des réticulo-histiocytoses, contribuera sans doute à attirer une nouvelle fois l'attention sur ces curieuses hémopathies, et à susciter de nouvelles recherches. Les antibiotiques ont provisoirement jugulé les manifestations infectieuses, la corticothérapie a pu assurer des rémissions plus ou moins prolongées et complètes ; l'accumulation des cas observés pourra peut-être également, sur le plan pratique, améliorer un pronostic qui s'avère actuellement d'une extrême gravité, comme c'est le cas pour toutes les maladies constitutionnelles.

o

Notre plan de travail sera le suivant :

après un rapide "Historique" des travaux qui, ces dernières années, ont abouti aux conceptions actuelles des réticulo-endothélioses sous leurs diverses formes anatomocliniques, nous exposerons nos deux cas, et nous résumerons ceux récemment publiés par Monsieur le Pr. MOZZICONACCI et ses collaborateurs. Ces divers éléments, ceux que nous ont apportés la littérature médicale mondiale, seront à la base d'une synthèse anatomoclinique de l'affection observée, et d'un établissement de son diagnostic positif.

Dans un essai de regroupement nosologique, nous tenterons de situer nos cas de "lympho-histiocytoses généralisée et familiale", d'en rechercher le diagnostic différentiel, enfin d'en indiquer la thérapeutique, symptomatique et d'entretien, puisque jusqu'ici tout espoir de guérison doit être exclu....

-:-

II
HISTORIQUE
-:-

Le critère histologique sur lequel se fondent les classifications des réticulo-histiocytoses, bien que le plus valable, n'est pas toujours suffisant pour servir de dénominateur commun à des états pathologiques divers, cela provenant du fait que les modalités réactionnelles du tissu réticulo-endothélial ne sont pas très variées. Autrement dit, on trouvera des aspects analogues dans des formes étiologiques nettement différentes.

Il existe en effet des proliférations réticulaires au cours des maladies infectieuses, dans la maladie de Hodgkin, dans la lymphogranulomatose bénigne de Besnier-Boeck Schaumann. Restent les réticulo-histiocytoses d'allure aiguë, subaiguë ou chronique, des formes intermédiaires, ou de passage. Un groupe à part que nous citons pour mémoire mais sur lequel nous ne nous attarderons pas, est constitué par les réticulo-histiocytoses de surcharge, donnant les dyslipoïdoses, les thésaurismoses, les xanthomatoses, encore que l'on ait émis l'hypothèse d'une phase initiale purement inflammatoire sans surcharge : le trouble métabolique primitif des lipides donnant alors lieu à maintes objections.

Nous arrivons alors aux travaux de LETTERER qui en 1924 rapportait sous le nom de "réticulose aleucémique" le cas d'un enfant de six

mois, décédé après une évolution de onze semaines, marquée par :

un purpura généralisé, avec suffusions hémorragiques buccales,
des adénopathies généralisées,
une splénomégalie,
des fausses membranes pharyngées,
une otite suppurée,
une bronchopneumonie.

L'examen histologique montra l'envahissement de la rate, des ganglions, des follicules intestinaux ; la présence de foyers purpuriques du derme, envahissement intéressant également la moelle osseuse avec prolifération de grandes cellules à noyaux clairs du type réticulaire, assez dense par places pour faire disparaître le tissu propre de l'organe.

Neuf ans plus tard, S.A. SIWE (1933) sous le nom de réticulo-endothéliose, décrivit un nouveau syndrome hépatosplénique chez un nourrisson de trois mois qui présentait :
une tuméfaction douloureuse de la jambe gauche, correspondant à une zone limitée de destruction osseuse du péroné,
un purpura généralisé,
des adénopathies multiples, une hépatosplénomégalie.

L'enfant devait succomber quinze jours plus tard après de nouvelles hémorragies sous-cutanées. Tous les organes, reins exceptés, étaient le siège d'une prolifération importante des cellules réticulaires, endothéliales et histiocytes, grandes cellules claires polyédriques, à noyau pauvre en chromatine. Cette prolifération était telle qu'elle masquait par places la structure normale des organes, avec des cellules géantes, des zones de nécrose, des infarctus au niveau de la rate. La cavité

osseuse était elle aussi remplie de grandes cellules bourrées de granulations graisseuses.

A.F. ABT et E.J. DENENHOLTZ firent en 1936 la synthèse anatomoclinique à partir de ces deux observations princeps de LETTERER puis de SIWE, y ajoutèrent un cas personnel et quelques autres publiés entre temps, et proposèrent d'appeler maladie de Letterer-Siwe une spléno-hépatomégalie avec hyperplasie disséminée de macrophages non surchargés de lipoïdes. JULIEN MARIE et ses collaborateurs en 1941 ont surtout étudié les réticuloses cutanées, mais soulignant la rareté de leurs formes pures, insistent sur une participation pulmonaire, voire une localisation purement pulmonaire : c'est la pneumo-réticulose, réalisant le tableau clinique d'une bronchopneumonie grave, ou d'une granulie. Mais plus proche des formes qui nous intéressent, J. CATHALA et P. BOULENGER, en 1941 encore, font de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne une très complète description. La symptomatologe est ici surtout abdominale : météorisme, circulation collatérale, hépatosplénomégalie, oedème des membres inférieurs, ascite terminale, l'évolution fébrile aboutissant à la mort en trois mois, avec anémie progressive, purpura, épistaxis et hématuries dans les dernières semaines.

GLANZMAN et RINIKER en 1950, rapportent une nouvelle déficience sanguine, l'a-lymphocytose, associée chez deux nourrissons à une agammaglobulinémie. La mort survint à l'âge de six mois, après une évolution marquée par un exanthème morbilliforme, une bronchopneumonie, un syndrome infectieux, avec moniliase généralisée. On trouva une lymphopénie, une aplasie thymique, et une raréfaction généralisée des

lymphocytes dans tous les tissus. W.L. DONOHUE, en 1953, devait rapporter un cas analogue d'alymphocytose chez un petit garçon. Mais tous ces cas étaient sporadiques. REESE et LEVY, en 1951 eurent le mérite de décrire l'apparition familiale d'une réticulo-endothéliose non lipoïdique ; nous reviendrons sur les travaux de ces auteurs à propos de la discussion nosologique de nos propres cas.

JULIEN MARIE et SERINGE, la même année 1951, montrent que la réticulose subaiguë du nourrisson peut connaître une évolution maligne. Les cas de GORNOUEC (1952) nous intéressent moins, car ils ont été monosymptomatiques, la réticulose histiocytaire maligne, type Letterer-Siwe, ayant connu surtout des déterminations buccales, avec taches ecchymotiques, ulcérations torpides, apparition prématurée des dents, et tuméfaction du maxillaire.

Toujours en 1952, M. CHEDIAK décrit une "nouvelle anomalie leucocytaire de caractère constitutionnel et familial". BIERMAN observe une maladie de Letterer-Siwe, ou réticulo-endothéliose non lipoïdique, chez des jumeaux univitellins et constate l'efficacité du traitement antibiotique.

A propos d'une observation personnelle, chez un garçon de 10 ans, R. CLEMENT, B. DUPERRAT et leurs collaborateurs font une synthèse anatomoclinique de la lymphoréticulose généralisée, débutant par une élévation thermique, une angine, parfois des arthralgies, puis réalisant un syndrome infectieux, des signes d'hyperplasie réticulo-histiocytaire, une fièvre élevée, des éruptions cutanées, une hépatosplénomégalie, enfin des stigmates sanguins très particuliers : mononucléose et monocytose nettes encore que modérées, fluctuantes, leuco-

cytose, baisse des polynucléaires sans atteindre à la granulopénie totale. Les lésions histologiques selon B. DUPERRAT appartenaient à une affection encore inconnue, réalisant une sorte de lympho-réticulose bénigne risquant d'être confondue avec des aspects hodgkiniens. Les antibiotiques échouèrent.

Nouveau cas, publié par BELLONI en 1953, de réticulose histiocytaire aiguë maligne du nourrisson, type Abt-Letterer-Siwe. R. CLEMENT en 1954 replace la maladie de Letterer-Siwe parmi les réticuloses histiocytoses aiguës, en montre les analogies, et les différences. C'est là un travail capital de synthèse auquel les auteurs actuels se reportent toujours. Nouveau cas de réticulose histiocytaire aiguë rapidement mortelle, apporté en 1956 par DESBUQUOIS et BOULARD. Le travail de W. FALK et B. GELLEI, publié en 1957, est pour nous décisif puisqu'il décrit les formes familiales de la maladie de Letterer-Siwe, ce qui rapproche cette dernière des histiolymphocytoses frappant plusieurs membres d'une même fratrie. R. TOBLER et H. COTTIER en 1958 proposent une nouvelle entité sous le nom de lymphocytophtisie essentielle, forme particulière d'agammaglobulinémie de la première enfance. La maladie est dominée par une lymphopénie familiale, une agammaglobulinémie, une moniliase grave.

La réticulose hémophagocystique familiale de FARQUHAR et CLAIREAUX semble cette fois très proche des lymphohistiocytoses frappant les membres d'une même famille. BRIDGES et BERENDER considèrent comme un nouveau syndrome une maladie granulomateuse mortelle de l'enfance, dont ils décrivent les aspects anatomopathologiques et biologiques. La même année, de VAAL parle de "dysgénésie réticulaire". Sept observations personnelles permet-

tent à R. BERNARD, ROUSSEL et M.G. OLMER de préciser les particularités de la réticulose maligne de l'enfant. Une acquisition importante est faite en 1961 avec la publication de P. NELSON concernant une "infiltration généralisée lympho-histiocytaire" ; les observations de HITZIG et WILLI en 1961 sont particulièrement intéressantes du fait du caractère héréditaire d'une dysgénésie lympho-plasmocytaire ou alymphocytose avec agammaglobulinémie. FONTAN la même année verse au dossier deux cas de réticulose histiomonocytaire à évolution subaiguë. ROHMER en 1962 insiste sur le polymorphisme hématologique possible de certaines réticuloses malignes subaiguës. ROGERS la même année décrit un nouveau cas de maladie de Letterer-Siwe familiale, BRETON l'année suivante cite une lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson. Car est-il besoin de dire que toutes les observations citées concernent des nourrissons, parfois de jeunes enfants, ce qui signe la gravité du pronostic de ces réticuloses histiocytaires. SCHOECK en 1963 apporte un nouveau cas de LETTERER-SIWE familial, MARRIAN la même année utilise la désignation de réticulohistiocytose pour décrire une affection frappant plusieurs membres d'une même fratrie ; des cas analogues sont décrits par MAC MAHON tandis que NEZELOF précise le pronostic et la position nosologique de l'histiocytose X à propos de 52 cas personnels.

L'année 1964 est fructueuse puisque P. MOZZICONACCI et NEZELOF font un exposé très complet de la lymphohistiocytose familiale, dont deux observations sont détaillées dans la thèse de M. GADOT ; ce même sujet est repris en 1965 par ces mêmes auteurs, tandis que B.G. DELTA, en novembre 1965, décrit l'alymphoplasmocytose avec agammaglobulinémie et dys-

plasie thymique.

De tous ces travaux, nous chercherons plus loin à dégager un profil anatomoclinique de la lympho-histiocytose familiale, et aussi sa position nosologique parmi tant de formes voisines ou apparentées.

-:-

III

OBSERVATIONS

-:-

I - Observation due à l'obligeance de Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN, Hôpital Bretonneau, Paris.

Nordine L..., née à terme le 19 juin 1962 après un accouchement prolongé, et pesant 4,100 kg, sans cyanose ni réanimation, sans ictère, est adressée le 2 juillet, soit à l'âge de 13 jours, pour diarrhée et vomissements depuis la naissance.

Histoire de la maladie :

Dès le troisième jour de la vie, il y a eu des rejets importants tout de suite après les biberons ou une heure après. Ces vomissements augmentent rapidement d'importance, et au 12e jour le poids n'est plus que de 3,400 kg. Puis les selles deviennent liquides, jaunâtres, fétides, la soif est grande, et la température s'élève à 39°2. On a tenté d'ajouter aux biberons de Pelargon du Nestargel qui n'est pas cuit. Les diverses mesures tentées sont demeurées sans effet.

Antécédents familiaux :

Le père âgé de 30 ans, la mère de 20 ans, sont bien portants. Un autre enfant âgé de 14 mois a connu des débuts analogues : vomissements, qui finirent par céder au traitement et au régime.

Examen :

Une coproculture a révélé la présence de colibacilles 111 B4 ; le Champman donne une nappe de staphylocoques. Un traitement antibiotique mixte est institué.
Avec un régime de carottes six fois 70 g, l'enfant reprend 150 grammes. Cependant la fièvre persiste.

Culot urinaire :

Les urines sont troubles; il existe une purée de cellules, polynucléaires plus ou moins altérés, bacilles gram-négatif, nombreuses hématies. La culture devait donner des germes paraissant correspondre au colibacille. Si les selles deviennent normales, les rejets et vomissements persistent, ainsi que la fièvre. La courbe de poids d'abord stationnaire, continuera à décliner.

L'examen pulmonaire, abdominal, ORL, est normal. Un transit digestif montre un oesophage et un pylore normaux.

Le problème est donc de préciser l'étiologie des vomissements, de l'infection urinaire.

Les examens complémentaires, le 10 juillet, donne :

- l'ionogramme sanguin suivant :

urée sanguine	0,50 g/l	
chlore	3,5 g/l	98 mEq/l
sodium	3,10 g/l	135 mEq/l
potassium	217 mg/l	5,5 mEq/l

Numération formule sanguine :

4.465.000 G.R.
28.000 G.B.
PN ~~#~~ 64
éosino 3
lympho 19

mono ... 13
plasmocytes ... 1

Une nouvelle coproculture donne du 111 B4 et de nombreux staphylocoques dorés. Le culot des urines montre toujours une purée de cellules et de polynucléaires altérés, de rares cylindres épithéliaux, de rares hématies, quelques cristaux d'acide urique et d'urates, quelques bacilles Gram- à l'examen direct.

La fièvre, la perte de poids, les vomissements se poursuivent. L'examen montre l'absence de signes méningés; la rate n'est pas perçue, le foie est normal, l'auscultation négative. L'enfant est déshydratée, la fontanelle est déprimée.

Deux hypothèses sont discutées :

les vomissements persistant depuis la naissance pourraient être en rapport avec une infection (pyurie), une septicémie, une méningite;

provenir d'une malformation rénale expliquant la résistance au traitement et pour laquelle plaideraient : la forme du nez, l'implantation basse des oreilles, du pouce.

On poursuit le traitement antibiotique, on pratique une perfusion en épicranienne, sérum glucosé chloruré, gluconate de calcium, streptomycine 0,20 plus une injection intramusculaire de tifomycine, 0,20 par jour. Une ponction lombaire permet un examen du liquide céphalo-rachidien, hémorragique. Les protéines totales sont à 1,20 g/l.

Examen cytobactériologique :

hématies 1430, éléments 415/mm3
polynucléaires non altérés ... 16 p.cent
lymphocytes ... 67 p.cent
cellules endothéliales ... 17 p.cent
Pas de germes visibles.

Le 15 juillet la température est à 36°; l'enfant boit bien, il n'y a pas de vomissements. La perfusion est arrêtée le 17 juillet. Le 18 juillet l'enfant a de nouveau perdu 100 g, avec rejets et vomissements, selles glaireuses, réflexes faibles. Une ponction ventriculaire est blanche. La tête est en hyperextension. Les rejets persistent et l'enfant, le 21 juillet, ne déglutit pas. Moro positif. De nouvelles coprocultures ne donnent plus de colibacilles, mais de très nombreuses colonies de staphylocoques (CHAPMAN). Les perfusions ont été reprises. Apparaît un muguet buccal. L'examen montre non plus des signes de déshydratation, mais des signes de dénutrition. Après un certain succès, des tentatives de gavage échouent, avec rejets ou vomissements. Les selles sont nombreuses, liquides, vertes, la courbe pondérale continue à s'infléchir : 3.000 g le 30 juillet. Une ponction de fontanelle ramène un liquide très hémorragique, xanthochromique après centrifugation, contenant 6,50 g/l d'albumine. Le culot urinaire contient du staphylocoque et Candida, contre lequel on tente une nouvelle perfusion associant antibiotiques et amphotericine B, puis mycostatine per os. La température est à 35°6 et le 31 juillet l'enfant est subcomateux, les membres sont en hypertonie. On a poursuivi les perfusions, les antibiotiques ; on fait une transfusion de 50 g avec 5 mg d'héparine. Une hémoculture pratiquée le 10 juillet est stérile le 30 juillet. De même une culture du L.C.R. est négative le 1er août. Mais l'infection urinaire persiste, inchangée.

Après une période des plus alarmantes, subcoma, perte pondérale continue, on réussit à partir du 7 août, avec suppression de tout traitement, douze petits repas de 40 g, à redresser la courbe pondérale et à enrayer les

vomissements. Pourtant la tête est toujours en hyperextension ; des éléments purulents, au niveau du cuir chevelu, de la région fessière, évoluent irrégulièrement, cédant aux soins locaux, réapparaissant ensuite.

Une amélioration sensible est obtenue ; un EEG est normal, une radio thoracique montre des opacités hilifuges bilatérales. En somme, après des semaines de vie végétative, l'enfant semble aller beaucoup mieux (22 septembre 1962). Elle sort du service le 29 septembre, avec un état général florissant et sans lésions cutanées majeures.

Le 10 octobre 1962, l'enfant, âgée de quatre mois, est réhospitalisée dans le service pour une hyperthermie à 40° et une éruption eczématiforme. Pendant dix jours dans sa famille, l'enfant n'a présenté qu'un petit écoulement muqueux nasal. Brusquement, la fièvre est montée à 39°, puis 39°6. Le médecin a été consulté ; puis la maman décide de ramener l'enfant. Les lésions cutanées en éruptions successives n'avaient pas cessé. L'enfant calme, dormait et mangeait bien, son régime alimentaire était correctement suivi.

Examen à l'entrée :

La fièvre est à 40° ; il n'y a ni convulsions, ni vomissements, ni diarrhée ; la fontanelle ne bombe pas, l'enfant est bien présente. L'examen pulmonaire, cardiaque, abdominal est normal. La gorge est très rouge, les tympans normaux.

Une coproculture donne alors de très nombreuses colonies de staphylocoques, pas de colibacilles. Dans le culot urinaire (urines claires) on ne trouve pas de germe visible,

non plus que dans le liquide céphalo-rachidien ; la culture devait donner de très rares colonies de cocci gram + à morphologie de staphylocoques.

Une numération formule sanguine donne :

globules rouges 4.450.000
globules blancs 16.000
neutro ..... 4 p.cent
lympho .....
grands lympho ..... 90 p.cent
formes anormales 6
éléments à tendance basophile

Après quelques oscillations, la température redevient normale le 16 octobre ; la fontanelle est plate, l'état cutané parfait.

Le 17 octobre, apparaît un subictère conjonctival, une très légère pigmentation cutanée ; les urines tachent les draps, les selles sont décolorées. L'examen révèle une très grosse rate, une hépatomégalie modérée.

Rétrospectivement, on découvre que l'enfant avait reçu trois transfusions, fin juillet, le 1er août et le 10 octobre. Cette fois, la neutropénie est importante :

NFS : globules rouges 2.530.000
réticulocytes ..... 1 p.cent
anisocytose ..... ++
anisochromie .....

globules blancs 3.400
neutro 17
éosino ..... 1 soit 19 p. cent
baso 1

Leucopénie, avec granulocytopénie importante

M. 2
L. et G.L. ..... 72 p. cent
cellules monocytoïdes 7

Les réactions sont positives pour les sels et pigments biliaires dans les urines ; absence de stercobiline dans les selles. Le 18 octobre l'ictère est franc.

La bilirubine totale est à 43 mg/l
indirecte ..... à 4,5 mg/l
directe ..... à 38,5 mg/l

Transaminase : S.G.O.T. 370 U.I.
S.G.P.T. 530 U.I.

Le lendemain, l'ictère semble avoir foncé, le test de Hanger est à ++++. On prescrit du cortancyl (10 mg) et de la tétracycline.

Une enquête a entre temps permis de retrouver le donneur de sang : une transfusion avec son sang avait donné les mêmes incidents chez un malade du service.

Le 24 octobre, la température est à 40° le matin, pour tomber progressivement à 38°2 à midi. La rate est palpable. Une hémoculture reviendra stérile. Le dosage d'hémoglobine donne 9,3 g/100 cc. Une numération formule sanguine est alors de :

globules rouges 3.110.000
anisocytose, présence de macrocytes, anisochromie

globules blancs 3.200
N 40
lympho et G.L. ..... 45 p.cent
Mono ..... 15 p.cent

L'examen du culot urinaire est normal.

Nouveau clocher fébrile le 27 octobre avec à ce moment :

bilirubine totale ..... 18 mg/l
bilirubine indirecte ..... 1,5 mg/l
bilirubine directe ..... 16,5 mg/l

Un examen électrophorétique donne alors :

protides ..... 66 g
fraction albuminique 54 p.cent
globinique ..... 46 p.cent
alpha$_1$ ..... 5 p.cent
alpha$_2$ ..... 12 p.cent
béta ..... 13 p.cent
gamma ..... 16 p.cent

Les jours suivants, de petits clochers fébriles irréguliers persistent, le poids est stationnaire, la formule sanguine se modifie peu. La coproculture est positive en staphylocoque. Le 5 novembre, nouvelle poussée d'ictère, la rate est palpable ; la numération formule sanguine s'aggrave avec 2.970.000 globules rouges, 1,3 p.cent de réticulocytes, et 3.800 de globules blancs. On traite cette hépatosplénomégalie avec anémie importante, leucopénie et neutropénie, ictère persistant, par les corticoïdes. Cette anémie, inexpliquée, pourrait être post-infectieuse.

Le 1er décembre, une ponction de moelle donne :

Etalement très pauvre, mauvais ; aucune remarque ne peut être faite sur les granulocytes, mais on note des anomalies dans la lignée normoblastique, avec bourgeonnements nucléaires assez fréquents, condensation accentuée de la chromatine nucléaire et division anarchique du noyau à partir des érythroblastes basophiles, cytoplasme par contre peu dense donnant de nombreux macrocytes dans les éléments mûrs de la lignée ; présence de rares mégacariocytes.

Le 3 décembre 1962, l'état général est très

altéré, avec pâleur, persistance d'une très grosse rate, toux importante sans qu'on localise un foyer à l'examen. L'anémie continue à s'aggraver progressivement, avec neutropénie, et pourrait être du type aplastique. La numération formule sanguine donne 1.970.000 G.R et 4.200 G.B. le 3 décembre, 1.910.000 G.R. et 2,6 p.cent de réticulocytes le 15 décembre ; un oedème papillaire bilatéral, la ponction lombaire ayant donné 0,30 g p.1.000 d'albumine, 0,68 g p.1.000 de sucre et 7,52 g p.1.000 de chlorures on demande des radios du crâne d'urgence. Elles seront normales. Le fer sérique est de 265 γ pour 100 cc (la normale étant 100 gammas).

On se trouve donc devant une anémie hypersidérémique : anémie hémolytique, mais il existe 44.000 plaquettes, une leucopénie importante avec granulopénie, ce qui ferait soulever l'hypothèse d'une aplasie médullaire. On retrouve bien un traitement par chloramphénicol il y a deux mois, 10 jours à 0,20, mais le myélogramme montre des érythroblastes et myélocytes.

Le syndrome neurologique est lui aussi embarrassant : mouvements cloniques au niveau des extrémités supérieures et inférieures gauches, sans perte de conscience, et persistant après 2 cg de gardénal sodique et une ponction sous-durale droite, qui avait ramené 25 cc de liquide sanglant. Il n'y a pas de signe de Babinski patent. Les réflexes sont présents et symétriques des deux côtés.

L'orifice de la ponction sous-durale gauche laisse sourdre un liquide séreux faisant suite à une première goutte d'aspect puriforme; la région autour de l'orifice est de teinte rosée, de consistance pâteuse, prenant le go-

det. Une otite droite s'est spontanément perforée.

Le 18 décembre on établit que l'hématome à l'angle gauche de la fontanelle est en rapport avec la méningite à colibacilles. Il reste inquiétant. Des mouvements convulsifs persistent au niveau du membre inférieur gauche.

Devant l'importance de l'épanchement sous-dural et l'aggravation de l'état, l'enfant est transféré en neuro-chirurgie, où il décède brusquement le soir même avant toute intervention.

En résumé,
première hospitalisation douze jours après la naissance, pour état toxique dû à une méningite à colibacilles, épanchement sous-dural ponctionné et asséché ; plusieurs transfusions sanguines ayant été nécessaires ;

trois mois plus tard, seconde hospitalisation pour ictère par hépatite post-transfusionnelle, difficile à juguler par la corticothérapie ; puis apparition d'une anémie progressive avec thrombopénie et neutropénie, persistance d'une splénomégalie, reprise de l'épanchement sous-dural, aggravation de celui-ci malgré les ponctions. L'anémie ne put être réparée, malgré de nombreuses transfusions. En l'absence de signes d'hémolyse, on est enclin à incriminer l'hématome sous dural agissant indirectement, ou encore le traitement par chloramphénicol rendu nécessaire par la méningite à colibacilles.

Même si une intervention neuro-chirurgicale avait pu être pratiquée, l'état neurologique post-méningitique était si défavorable qu'une encéphalopathie séquelle n'aurait pu être évitée en cas de survie.

II - Il s'agit de la soeur de la malade précédente, la petite Nadia L..., née le 5 juillet 1964, soit 23 mois après elle. Elle est hospitalisée à l'Hôpital Communal de Neuilly-sur-Seine, service de Monsieur le Docteur PERROT, le 5 octobre 1965, pour des otites à répétition, et sans doute surtout parce que sa mère est très inquiète depuis la mort du premier enfant.

Depuis deux mois, l'enfant présente de la fièvre, fait une otite nécessitant une paracentèse, un traitement antibiotique et anti-infectieux.

Le 20 septembre 1965 la fièvre oscille entre 38 et 38°8 ; ele spécialiste ORL trouve le tympan rouge, ordonne deux flacons de Biclinocilline, qui assure une amélioration en deux ou trois jours. Un examen des urines en ville a trouvé une albuminurie à 30 cg. La fièvre persistant, le Dr CORBIN conseille l'hospitalisation. L'enfant a été vaccinée par le BCG le 11 septembre 1964.

Antécédents :

Le poids de naissance était de 3,350 kg ; la grossesse, l'accouchement avaient été normaux. Le régime avait été correct et bien supporté ; toutefois devant l'apparition de quelques vomissements, les biberons avaient été épaissis de farine. Le 26 janvier 1965 l'enfant a reçu du stérogyl. Les premiers accidents infectieux sont apparus à l'âge de trois semaines, un traitement antibiotique suivi d'une réaction cutanée.

Actuellement cette enfant de 15 mois pèse 11 kg, marche presque, prononce quelques mots.

L'examen montre des végétations importantes;

l'oreille est rouge. Un panaris péri-unguéal est traité à l'alcool iodé. Les antécédents familiaux sont négatifs ; le père est en bonne santé ainsi qu'un frère aîné ; la mère est fatiguée, amaigrie. Un enfant est mort à six mois, de méningite colibacillaire (voir Observation I).

Examens du 6 octobre 1965 :

L'appareil cardiovasculaire, l'appareil pulmonaire, l'appareil digestif (rate non perçue) sont négatifs. On trouve de nombreux ganglions jugulo-carotidiens. Les amygdales sont hypertrophiées, cryptiques. Il n'y a pas d'éruption. Une érosion fessière est cicatrisée.

Une numération formule sanguine donne :

Globules rouges	2.300.000
Hémoglobine	45 p.cent
Globules blancs	7.000
poly	19 p.cent
lympho	77 p.cent
mono	4 p.cent
érythroblaste	1 p. cent.leucocytes

Les protides totaux sont à 68, l'électrophorèse sérique donne :

albumines	50 p.cent
al. $alpha_1$	7 p.cent
$alpha_2$	14 p.cent
béta	13 p.cent
gamma	14 p.cent

La glycémie est à 1,41 g p.1.000

Une ponction lombaire donne :
1,40 g albumine
230 éléments, leucocytes altérés
lymphocytes
la culture est négative.

Le 9 octobre, les globules rouges sont à 3.050.000 avec 45 p.cent d'hémoglobine.

La radiographie thoracique demandée montre des images en nids d'abeille des sommets. Une seconde ponction lombaire ramène un liquide légèrement trouble, avec 117 éléments mm3, 90 p.cent de lympho, 10 p.cent de poly, de rares hématies, albumine 0,70 g/l, la culture est négative. Le diagnostic probable est : méningite décapitée (Dr. PERROT).

Le traitement comporte 1 million d'unités de Péni Coli, 75 cg de tifomycine.
La splénomégalie devient de plus en plus dure.

Le 10 octobre, surviennent à trois heures du matin des convulsions généralisées avec une hyperthermie de 40°. Le traitement consiste en 8 cg de gardénal, aspirine, applications de glace. En fin de matinée l'enfant est en état de mal convulsif, membres inférieurs en extension, membres supérieurs en flexion.

L'examen neurologique montre une hyperréflectivité, un Babinski bilatéral, sans déficit, sans anomalies des paires craniennes.

Le fond d'oeil présente un aspect décoloré, flou, des deux champs nasaux dont seul le spécialiste dira s'il est ou non pathologique. On installe une perfusion glucosée isotonique 1 litre pour 24 heures, contenant 5 millions de Péni Coli et du chloral. Une injection intra-veineuse de chloral a arrêté les convulsions.

On s'interroge sur l'étiologie des convulsions ; il y a bien eu hyperpyrexie, mais la température est déjà antérieurement montée à 40° sans déclencher de telles manifestations. La durée de l'évolution incite par ailleurs à

invoquer une cause organique, abcès, méningite tuberculeuse.

Dans la nuit du 10 au 11 octobre 1965 surviennent des vomissements sanglants, avec une dyspnée et tirage ; la température est à 39°7. La tension artérielle est à 9,5.

Le 11 octobre, le Docteur PERROT discute du point de départ otitique des manifestations dans un contexte infectieux avec anomalie sanguine et énorme splénomégalie.

L'examen ORL (Dr. RECAMIER) est négatif ; toutefois on pratique une paracentèse bilatérale.

Le traitement consiste en flabelline 2 g, tifomycine 0,75 g, gardénal 10 cg, transfusion de 100 cc de sang.

Une numération formule sanguine donne alors:

G.R. 2.400.000
hémoglobine ..... 50 p.cent

G.B. 4.700
poly ..... 34 p.cent
lympho ..... 65 p.cent
plaquettes 75.000

Le 13 octobre, pour la première fois depuis un mois la température est à 37°, la rate a diminué de volume. Les radios du crâne sont normales.

Un EEG montre une discrète asymétrie, un léger ralentissement en regard de la région temporal. Le léger flou papillaire persiste à gauche.

Un examen bactériologique donne :

dans l'hémoculture un cocci gram +
dans la coproculture du staphylocoque doré
dans le pus du doigt du staphylocoque doré.

En résumé, on a éliminé rapidement des convulsions hyperpyrétiques, puisque la fièvre remontait à trois semaines sans convulsions, et bien que cet épisode ait coïncidé avec une poussée thermique à 40°3 ;

on retient plus particulièrement le nouvel élément de la porte d'entrée otitique ;

il s'agit nettement d'une méningite à cocci gram + sans que l'éventualité d'un abcès sous-jacent soit éliminée.

Après un épisode oligurique très bref, l'apyrexie se maintient, l'état général est meilleur. Mais il persiste un oedème des paupières et des régions temporales, secondaire aux convulsions, ou à une possible ethmoïdite. Une numération formule sanguine donne à ce moment :

Globules rouges	2.480.000
hémoglobine	50 p.cent
V.G.	1
Globules blancs	10.200
polyneutro	16 p.cent
lympho	78 p.cent
mono	6 p.cent

Le 15 octobre, une ponction lombaire ramène un L.C.R. sanguinolant, trouble, dont la cytologie est : 7.000 hématies
8 éléments/mm3
albumine 0,70 g
la culture est négative.

Sur de nouvelles radios du thorax, une image anormale persiste au niveau du sommet gauche.

Le 18 octobre, le bilan actuel est le suivant :

- hémoculture : cocci gram +
- panaris du pouce : staphylocoque doré et blanc

- selles : staphylocoque doré
- image pulmonaire excavée persistante
- anémie persistante
- chute des plaquettes à 70.000
- absence de leucocytose.

On évoque la possibilité d'un retentissement du traitement précédent sur les lignées sanguines.

La splénomégalie a nettement diminué.

Le 19 octobre, se produit un clocher à 38°; on constate un enduit blanchâtre dans la bouche ; une induration de la cuisse au point d'injection ; un souffle cardiaque net à la base ; quelques petits mouvements à la limite des convulsions ; des mouvements de mâchonnement. Le temps de saignement est à 17,5 minutes.

On poursuit les perfusions, on fait une transfusion de 100 cc de sang frais, on donne de l'ACTH retard, 30 unités intra-musculaires. Un prélèvement vaginal donne Candida Albicans. De nouvelles convulsions surviennent le 24 octobre.

Le 29 octobre, l'hyperthermie atteint 41°, avec réapparition des convulsions et chute du poids. Le 30 la fièvre est à 39°7, avec dyspnée asthmatiforme, fréquence respiratoire à 40, oedème important du visage et de la tête, surtout à droite, fermant l'oeil. L'hépatomégalie augmente. Le pouls est à 130, les bruits cardiaques sont sourds, mais on ne perçoit pas le souffle systolique. Les aires ganglionnaires sont libres en dehors d'un petit ganglion inguinal gauche, en rapport avec le catheter actuel.

L'examen neurologique montre une attitude spontanée particulière du bras gauche, avec

avant-bras semi-étendu et main en pronation, doigts demi-fléchis ; du mâchonnement ; une conscience vigile mais obnubilée ; une motilité normale, ainsi que les réflexes, la sensibilité cutanée ; le réflexe pupillaire normal à gauche ne peut être mis en évidence à droite ; une déviation de la tête et des yeux vers la droite (côté où l'oedème du visage est le plus important); l'absence de signes méningés.

On constate également un érythème scarlatiniforme sans intervalle de peau saine sur la paroi antérieure du thorax ; au niveau des muqueuses : le muguet buccal persiste. Le reste de l'examen est normal.

Ainsi, après 22 jours d'antibiotiques triples associés à des doses plus qu'efficaces, la fièvre à 40° s'est rallumée en même temps que surviennent une nouvelle poussée splénomégalique, un état de torpeur, un oedème du visage, un déclin du poids, une polypnée expiratoire, une éruption scarlatiniforme abdominale.

S'agit-il d'une fièvre aux antibiotiques, d'une infection par agent résistant aux antibiotiques : levures, mycobactéries, par un germe résistant, ou enclos dans un foyer profond ? C'est alors que l'on apprend l'histoire du petit frère dont nous avons relaté l'observation ; que la tante paternelle de notre petite malade a perdu 10 enfants sur 12 avant l'âge de trois ans.

Le 30 octobre 1965, l'état s'aggrave, le 31 apparaissent des hémorragies multiples, des ecchymoses et des épistaxis, le pouls est imprenable, la mort survient à 13 h 30. Un myélogramme de dernière heure montre :

- moelle pauvre
- l'érythroblastose est relative
- la granulopénie est patente.

a) Maturation dystrophique des éléments présents, notamment aspect toxique des granulations.

b) Absence quasi totale de méta et de polynucléaires.

- Présence de quelques cellules histiocytiformes dont trois parmi les huit comptées ont un aspect sécrétant.

- Observation d'un mégacariocyte mais peu de plaquettes.

Au total, le fait dominant est la granulopénie, l'absence de maturation de la lignée des polynucléaires, ces observations étant d'autant plus nettes que la moelle est pauvre.

Il faut aussi noter la lymphomonocytose relative.

On pratique également :

1°- Ponction-biopsie de foie

Malgré la petitesse du fragment prélevé par l'aiguille à ponction biopsique, on note l'existence d'une lésion mésenchymateuse qui est constituée par un infiltrat de cellules disposées à la fois dans les sinusoïdes où elles sont relativement peu nombreuses et surtout en îlots localisés dans le conjonctif des espaces portes et dans leur voisinage. Sur les coupes et sur les applications sur lame effectuées avec la ponction biopsique, ces cellules apparaissent constituées par de volumineux noyaux en général arrondis, quelquefois encochés, occupant la plus grande partie de la cellule avec des structures nucléaires apparentes, quelquefois volumineuses et multiples.

A côté de ces éléments lymphocytaires et lymphoblastiques, existent aussi sur le frottis quelques éléments monocytaires et réticulaires.

2°- Ponction biopsie de la rate

Le petit fragment de pulpe splénique n'a pas intéressé un follicule lymphoïde. On observe seulement une densité assez grande d'éléments cellulaires des cordons de Bilroth, ce que confirme les applications sur lame. Celles-ci comportent une grande densité cellulaire faite d'éléments lymphocytaires jeunes, mais pas lymphoblastiques, et de cellules réticulaires semblant en prolifération assez active, mais sans monstruosité. Il faut noter également la présence sur le frottis d'un certain nombre de plasmocytes.

Nous résumerons deux cas très proches des nôtres, publiés par P. MOZZICONACCI, NEZELOF et collaborateurs, et exposés en détail dans la thèse de M. GADOT :

I. Un petit garçon né le 30 avril 1954, a été hospitalisé le 10 mars 1962 dans le service de M. le Professeur agrégé MOZZICONACCI, à l'Hôpital Parrot à Bicêtre. Mais la maladie remonte à plusieurs mois :

en novembre 1961 est apparue une angine rouge, fébrile, un purpura pétéchial et ecchymotique, une splénomégalie. La formule numération sanguine est alors :

globules rouges 4.750.000
globules blancs 6.900
poly ..... 65 p.cent
mono ..... 34 p.cent

Puis l'évolution est marquée par l'apparition d'un ictère, d'une hépatomégalie, et d'une

leucopénie.

Les antécédents familiaux sont lourds : 10 membres de la famille de l'enfant ont été splénectomisés pour "microsphérose congénitale" ; une tante paternelle a perdu 10 enfants sur 12. On porte le diagnostic d'atteinte de maladie de Minkowski-Chauffard. L'ictère s'aggrave, la fièvre s'élève.

Une biopsie ganglionnaire (M. le Professeur DUPERRAT) montre une hyperplasie histiomonocytaire simple. Un traitement antibiotique est suivi d'une évolution favorable, et l'on peut parler de guérison, sauf une anémie persistante à 3.600.000 et une lignée blanche à 6.300 dont 48 p.cent polynucléaires. L'enfant est réhospitalisé le 5 mars 1962 pour fièvre élevée, polyadénopathie, éruption maculopapuleuse.

Pendant six mois, l'évolution sera marquée par ces signes plus ou moins intenses, auxquels s'ajoute un syndrome neurologique :
syndrome d'hypertension intra-cranienne,
vomissements en jet,
somnolence,
céphalées.

La recherche d'une étiologie infectieuse est négative. On pense enfin à une hémopathie maligne, intéressant surtout le système réticulo-endothélial.

En avril 1962, la fièvre est élevée ; un enanthème survient, important ; le syndrome neurologique a pris un type de polynévrite sensitivomotrice.

La corticothérapie instituée agit très favorablement. Pendant toute l'année 1963, l'état reste stationnaire. En janvier 1964 survient une aggravation, avec fièvre à 40° aréflexie tendineuse rotulienne, l'ictère fon-

ce, avec hépatomégalie, vomissements, torpeur. La mort survient brusquement le 11 février 1964.

o

II. Il s'agit du frère du précédent malade. Six mois après le début de la maladie de son frère, le petit malade présente une fièvre en plateau, à 39°-40°, un ictère cutanéomuqueux, des urines foncées, une hépatosplénomégalie, une anémie discrète à 3.800.000 qui s'intensifie, une leucocytose à 5.900 avec 77 p.cent de lympho, 10 p.cent de poly. La bilirubine directe est à 19 mg, indirecte 10 mg, indiquant un syndrome de cholostase. Le fer sérique est à 107 gamma.

En mai 1962 on assiste à la régression spontanée de l'ictère, mais à une aggravation de l'état général, avec fièvre, leucopénie et granulopénie, hépatosplénomégalie. Le traitement associant la corticothérapie et la terramycine est efficace en particulier sur l'ictère, qui disparaît.

On constate alors des anomalies du liquide céphalo-rachidien, un oedème papillaire bilatéral.

En mai, toujours sous l'action du cortancyl, l'amélioration se poursuit, la formule sanguine est presque normale. Ainsi pendant plusieurs mois, l'état avait été dominé par :

une fièvre élevée et irrégulière,
une hépatosplénomégalie
un ictère de type rétentionnel
des signes cutanés et ganglionnaires transitoires
des signes neurologiques, atteinte motrice des membres inférieurs, réaction cellulaire méningée avec hyperalbuminorrachie

des signes hématologiques, anémie, puis leucopénie avec neutropénie.

Entre mai et décembre 1963 l'état est stationnaire.

L'enfant est à nouveau hospitalisé, le 6 janvier 1964, inconscient, agité, avec de la fièvre, des vomissements.

Le 19 janvier 1964, la température est à 38-39°, on perçoit une masse. La mort survient quelques heures après l'admission en service de chirurgie : il s'agissait d'une hémorragie intra-péritonéale consécutive à la rupture d'un hémocholécyste. Le diagnostic avait hésité entre une maladie infectieuse, parasitaire, une hépatite avec hypersplénisme secondaire, une virose, et surtout une hémopathie. Dans la famille du petit malade on devait retrouver dix cas de splénectomie.

-:-

IV

SYNTHESE ANATOMOCLINIQUE ET DIAGNOSTIC

-:-

Les observations qui, comme les nôtres, paraissent mériter la désignation de lymphohistiocytose familiale, présentent des signes cliniques, hématologiques, et anatomopathologiques superposables, malgré des divergences que nous pourrions appeler de détail, concernant l'importance respective de chacun des symptômes présents.

Signes cliniques :

il s'agit avant tout d'une fièvre prolongée, irrégulière, connaissant des poussées d'hyperthermie, rebelle aux fébrifuges, mais cédant seulement à la corticothérapie ;
il se constitue, en cours d'évolution, une hépatosplénomégalie qui peut être extrêmement importante, alors que l'atteinte ganglionnaire est discrète, occupant une aire seulement, rarement généralisée ;
un ictère évoluant lui aussi par poussées, les dosages biologiques montrant qu'il s'agit d'un type rétentionnel ;
des signes neurologiques sont constants, mais de localisation variable. L'atteinte méningée est de règle, le liquide céphalo-rachidien présente toujours une réaction cellulaire de type lymphocytaire, une albuminorrachie plus ou moins importante; on trouve souvent des signes d'hypertension intra-cranienne, du flou papillaire, peut-être une augmentation du

périmètre cranien ;

les signes osseux paraissent manquer, ou être très inconstants ; ils proviennent alors d'un foyer infectieux secondaire. GADOT admet qu'il n'y a pas de signes cutanés spécifiques. Pourtant dans certaines observations, on trouve des hémorragies cutanées, pétéchiques, ecchymotiques ; des éruptions pseudo-morbilleuses ; au niveau des muqueuses bucco-labiales, vaginales, on a signalé une infection à Candida albicans ; il semble logique de faire figurer des signes infectieux, les localisations pouvant être cutanées, otiques, rhinopharyngées, une angine ouvrant souvent la scène. Dans nos observations, le colibacille pathogène, un staphylocoque doré, ont été à l'origine des diverses infections, urinaires, méningées.

L'évolution se fait sur le mode subaigu, avec alternances de poussées au cours desquelles tous les signes s'exagèrent, hyperthermie, augmentation de volume de la rate, foncissement de l'ictère, voire aggravation du syndrome neurologique avec perte de la conscience, raideur de nuque.

Les décès des petits malades sont survenus très brusquement, certes dans un état déjà gravissime, mais sans que rien ne fasse particulièrement l'issue fatale. En particulier ce fut souvent peu après le transfert dans un service de chirurgie ou de neurochirurgie, qu'en l'espace de quelques minutes l'enfant est décédé.

Les signes hématologiques sont extrêmement importants et caractéristiques :

la série rouge paraît d'abord indemne, et l'anémie qui marque le début est discrète ; puis elle paraît se réparer, pour s'aggraver

en fin d'évolution ;
l'essentiel des altérations porte sur les globules blancs, avec surtout neutropénie, et lymphocytose ;
des poussées de trombopénie , avec chute massive du taux des plaquettes et expression clinique d'hémorragies, émaillent l'évolution ;
ni dans l'hémogramme ni dans le myélogramme on ne trouve de cellules à type tumoral.

o

L'étude anatomopathologique de quelques cas de lympho-histiocytose familiale apporte des éléments décisifs susceptibles de caractériser l'affection et de lui accorder l'autonomie.

La ponction-biopsie, chaque fois qu'elle a pu être faite intra-vitam, a permis des constatations importantes au niveau du foie : intégrité du parenchyme, contrastant avec la présence d'une hyperplasie kupférienne, mais surtout d'une infiltration des espaces portes par des éléments évoquant les lymphocytes et les histiocytes, sans signes de malignité, mais de très dense prolifération.

Les deux observations de P. MOZZICONACCI et collaborateurs ont eu une vérification anatomique. A tous les niveaux il a été retrouvé cette même infiltration lymphohistiocytaire diffuse : foie, rate, ganglions, tissu cellulo-adipeux péri-surrénalien et péripancréatique, où toujours on retrouve une infiltration de cellules indépendantes : cellules arrondies, paraissant tantôt être de petits lymphocytes, plus souvent des moyens mononucléaires, possédant un noyau dont l'arrondi est déformé par des indentations, et un cytoplasme peu chromophile. Ni les coupes histologiques, ni les frottis d'ap-

position effectués au moment même de l'autopsie, n'ont révélé d'irrégularité nucléaire, de monstruosités, d'activité mitotique particulière. Certaines cellules renferment dans leur cytoplasme des inclusions éosinophiles, arrondies , assez mal limitées, possédant les caractères tinctoriaux de l'hémoglobine; mais aucune activité hémophagocytaire nette n'a pu être mis en évidence.

Dans la rate, dans les ganglions, la coloration au vert de méthyle pyronine a mis en évidence d'abondantes cellules pyroninophiles riches en R.N.A. Certains de ces éléments apparaissent comme des plasmocytes, avec parfois des corps de Russel caractéristiques.

Si maintenant nous cherchons à schématiser la nature cytologique de l'infiltration, surtout nette dans les organes qui ne possèdent pas naturellement d'abondantes formations lymphocytaires, alors qu'elle se présente de façon plus difficilement distinguable dans les organes qui sont riches en éléments lymphocytaires : rate, thymus : ici l'infiltration cellulaire se distingue mal des éléments propres à l'organe. L'infiltration est très abondante et visible dans le pancréas, au niveau des cloisons inter-lobaires, et interlobulaires ; dans le foie, les méninges dont toutes les enveloppes sont intéressées, parfois même le parenchyme cérébral ; dans le tissu cellulo-adipeux, pouvant réaliser des manchons périvasculaires.

Il s'agit donc bien d'une infiltration étrangère, composée d'une double population de cellules :

- de grands éléments de type histiocytaire, présentant un cytoplasme assez pâle, et une petite rigole nucléaire. Ces histiocytes ne

présentent pas d'anomalies, pas non plus l'activité phagocytaire propre à la série histiophagocytaire. Les cellules plasmocytaires avec corps de Russel ne sont pas rares.

- des cellules arrondies, de type lymphoïde, plus nombreuses que les histiocytes ; elles possèdent un apport nucléo-plasmatique très élevé, mais leur cytoplasme est faiblement chromophile. Sur les frottis d'apposition, ces cellules possèdent pour un certain nombre d'entre elles une petite excroissance verruqueuse sur leur membrane nucléaire, anomalie également constatée par NELSON, sans qu'on puisse décider de sa signification, ni exclure complètement l'artefact.

MOZZICONACCI et NEZELOF ont surtout insisté sur deux points propres à cette anatomopathologie de la lympho-histiocytose familiale :

- il s'agit de cellules polymorphes, qui se distinguent donc profondément et des éléments leucosiques, et des cellules histiocytaires de l'histiocytose X ;

- cette infiltration cellulaire est constatée dans tous les organes ; il s'agit donc bien d'une maladie de système, dont le dénominateur morphologique est représenté par ces cellules lymphocytaires, et histiocytaires : l'appellation lympho-histiocytose paraît donc parfaitement justifiée. Et dans les formes étudiées par MOZZICONACCI, par nous-mêmes, à ce terme de lympho-histiocytose il est permis d'ajouter "forme familiale". L'autonomie de l'affection paraît par ailleurs plausible du fait de la symptomatologie clinique, retrouvée dans ces quatre cas récents. Toutefois, si la lympho-histiocytose se sépare facilement de la microsphérocytose congénitale, de la mononucléose infectieuse (évolution bénigne, réaction de Paul et Bunnel positive), de la mala-

die de Hodgkin (cellule de Sternberg), des leucémies aiguës (uniformité des infiltrats leucocytaires), elle est beaucoup plus difficile à distinguer avec certitude des réticuloses malignes, familiales ou non, dont nous allons avoir à tenir compte dans l'essai de regroupement nosologique qui suit.

-:-

V

ESSAI DE REGROUPEMENT NOSOLOGIQUE

-:-

Nous avons déjà évoqué les arguments par lesquels ce que nous appellerons dorénavant lympho-histiocytose familiale, terme qui s'applique sur le plan anatomopathologique et à nos deux observations, et à celles de MOZZICONACCI et NEZELOF, détaillées dans la thèse de GADOT, se sépare avec netteté :

de la microsphérocytose congénitale, dont le diagnostic a chaque fois été infirmé par les caractères histologiques de la rate, l'examen hématologique ;

de la mononucléose infectieuse, dont le pronostic est bénin, et la sérologie, toute différente ;

d'une hémopathie maligne, en particulier hodgkinienne : mais celle-ci comporte des adénopathies beaucoup plus volumineuses et surtout un aspect histologique différent : l'infiltration cellulaire observée n'appartenant pas à la lymphogranulomatose maligne ;

d'une leucémie lymphoïde, infirmée par l'absence dans le sang circulant, dans la moelle osseuse, de cellules évocatrices ; plus vraisembable était le diagnostic de leucémie à monocytes, affection qui nous amène alors à considérer le problème des réticuloses malignes, auxquelles nos deux cas, ceux de MOZZICONACCI, paraissaient à priori être étroi-

tement apparentés.

En 1948, P. CAZAL décrivait les réticuloses histiomonocytaires et leurs rapports éventuels avec la leucose à monocytes. Ses travaux faisaient suite à ceux de SCOTT et ROBB-SMITH, publiés en 1939 et consacrés à la "réticulose histiocytaire médullaire".

Mais sur le plan clinique comme sur le plan anatomopathologique, des analogies et des différences existent avec la lympho-histiocytose familiale :
les analogies nous paraissent être les suivantes :

- une anémie fébrile,
- une hépatosplénomégalie importante ;
- des accidents hémorragiques, plus importants que dans nos cas ;
- un ictère d'apparition relativement fréquente,

Mais d'autres éléments s'opposent à ce que nous avons observé :
- de nombreuses intumescences ganglionnaires;
- et surtout, élément décisif, l'apparition de cellules anormales, leucoblastiques, dans la moelle et dans le sang, à la fin de l'évolution de cette affection qui ainsi a pu être rapprochée, voire confondue, avec la leucose à monocytes type Schilling.

Quant aux données histopathologiques, elles tranchent sans contestation possible. Dans la réticulose médullaire histiocytaire de Cazal en effet, la plupart des organes, et en particulier le foie, la rate, les ganglions, sont envahis par une infiltration cellulaire diffuse, compacte, monomorphe, effaçant les structures propres à chaque organe, et présentant des anomalies nucléaires et d'une façon plus général un caractère cytologique nettement tumoral.

R. CLEMENT, DUPERRAT, GERBEAUX, COMBE HAMELLE et Mlle BOUVEAU étudient une forme particulière de réticulo-endothéliose aiguë; ils pensent que le terme de réticulo-endothéliose, celui de réticulo-histiocytose, ne conviennent pas puisque les cellules endothéliales et les histiocytes ne sont pas intéressés. Ils retiennent alors le terme de lympho-réticulose qui correspond bien à la lésion essentielle : hypertrophie et hyperplasie des cellules réticulaires envahissant les formations lymphoïdes et s'intriquant avec elles. Mais outre que cytologiquement cette "lymphoréticulose généralisée" offre un aspect particulier différent des lympho-histiocytoses les manifestations sont plus tardives, chez des enfants de deux à dix ans ; le début, fièvre, angine, arthralgies parfois, puis l'installation d'un syndrome infectieux, une forte atteinte de l'état général, des éruptions cutanées, des stigmates sanguins bien particuliers, à la fois rapprochent en gros cliniquement, et séparent cytologiquement, les lympho-réticuloses généralisées des lympho-histiocytoses.

Mais jusqu'ici, dans les formes envisagées, manquent deux éléments majeurs qui précisément caractérisent les cas que nous avons relatés :

l'atteinte des histiocytes,
l'apparition familiale de la lésion sanguine et de ses manifestations cliniques.

La notion d'apparition familiale est retrouvée dans une forme décrite en 1952 puis en 1958 par J.W. FARQUHAR et CLAIREAUX sous la désignation de "réticulose hémophagocytaire familiale". Il s'agit ici de l'observation de deux enfants appartenant à la même fratrie, un garçon et une fille, atteints à un an d'in-

tervalle et tous deux à l'âge de neuf semaines. La symptomatologie a chaque fois comporté une fièvre oscillante, une anémie grave, une hépatosplénomégalie, une atteinte rapidement sévère de l'état général, un purpura et un ictère léger ; une augmentation de volume du foie, de la rate et des ganglions. La formule sanguine a montré outre l'anémie normochrome importante, une lymphocytose élevée, une leucopénie avec granulopénie. L'évolution fut rapidement fatale. Ces deux cas avaient été rapportés en 1952 ; en 1958, FARQUHAR et CLAIRVEAUX rapportaient l'observation du quatrième enfant de la même fratrie, qui à l'âge de 14 semaines présenta une hépatosplénomégalie, de l'anémie, une leucopénie avec lymphocytose élevée et thrombopénie. On tenta une splénectomie, à la suite de laquelle l'enfant décédait rapidement.

L'examen histologique de ces cas familiaux a permis d'établir l'existence d'une hyperplasie généralisée du tissu réticulo-endothélial, d'une infiltration de la plupart des organes par des lymphocytes, contrastant avec l'extrême pauvreté du tissu lymphoïde en ces éléments ; enfin, de la présence de très abondants macrophages éosinophiles qui avaient phagocyté les hématies. Faisant de ce dernier caractère un des traits distinctifs de l'affection, FARQUHAR choisit pour elle le nom de "réticulose hématophagique familiale" ; au début, après les deux premières observations familiales, FARQUHAR avait assimilé l'affection à la réticulose histiocytaire médullaire de ROBB-SMITH ; mais le troisième cas de la même fratrie le décida, six ans plus tard, à l'en séparer.

L'activité phagocytaire qui domine ces descriptions de FARQUHAR s'est retrouvée dans un cas familial de V.J. MARRIAN (1963) pour le-

quel cet auteur propose le terme de "réticulose familiale hémophagocytaire". Il s'agissait de deux cas survenus dans la même fratrie à un an d'intervalle :

le premier enfant, à l'âge de huit semaines, présente une anémie normochrome, une hépatosplénomégalie avec ascite, une éruption purpurique ; la formule sanguine révèle une granulopénie avec thrombopénie. La mort est rapide

Le second enfant, un an après, présente à l'âge de quatre mois, de la fièvre, une hépatosplénomégalie avec ascite, un oedème important de la face et du cou, et là encore une formule numération sanguine pathologique, avec anémie, thrombopénie, granulopénie, de nombreuses cellules anormales, des mononucléaires atypiques. L'évolution ici encore est rapidement fatale.

Les examens histologiques montrèrent dans les deux cas une infiltration histiocytaire diffuse, intéressant le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions, et s'étendant à tous les autres tissus et organes, y compris le cerveau, avec une distribution périvasculaire.

Mais ce que nous n'avons pas relevé, ici encore les histiocytes étaient le siège d'une intense activité phagocytaire, et contenaient des hématies, des cellules nucléées de types divers, des noyaux nus, des débris nucléaires, des substances lipidiques non spécifiques, ne correspondant ni au cholestérol, ni aux phosphatides, ni aux cérébrosides. MARRIAN pense qu'il s'agit de cas superposables à ceux de FARQUHAR et suggère, comme ces auteurs, l'intervention d'un gène récessif se manifestant sous la forme d'une maladie fatale chez les homozygotes, demeurant latente

chez les hétérozygotes.

Ainsi, les cas de FARQUHAR, de MARRIAN, semblent bien constituer un groupe assez homogène méritant la désignation de "réticulose familiale hémophagocytaire".

Nous arrivons ainsi aux observations groupées sous le nom de maladie de Letterer-Siwe, et plus précisément celles qui ont revêtu un caractère familial. Ici la distinction avec ce que nous avons nous-même observé reste délicate.

Selon MOZZICONACCI et NEZELOF, dix neuf cas de maladie de Letterer-Siwe familiale ont été rapportés à la date de début 1965.

Ces 19 cas appartiennent à huit familles différentes, que les auteurs ont classé dans le cadre de l'Histiocytose X sur des critères qui leur paraissent décisifs, mais qu'il nous semble être peut-être discutables.

La maladie de Letterer-Siwe, qu'il s'agisse ou non d'une forme familiale, est dominée par la note anémique et hémorragique, d'évolution aiguë surtout observée chez le nourrisson et le jeune enfant. Le syndrome a une allure aiguë, fébrile, avec adénomégalie généralisée plus ou moins importante, hépatosplénomégalie, purpura de type pétéchique ou ecchymotique, suffusions hémorragiques, gingivales, buccales, nasales, plus exceptionnellement hémorragies urinaires et intestinales. La pâleur, l'asthénie, l'apathie, parfois même la torpeur, sont presque constantes. L'anémie est importante, souvent entre 2.500.000 et 1.000.000 globules rouges, diminution parallèle de l'hémoglobine et du fer, leucocytose où prédominent au moins au début les polynucléaires, thrombopénie, temps de saigne-

ment et de coagulation allongés. Parfois aussi on a décrit une angine pseudo-membraneuse, ou ulcéreuse, complétant ce tableau d'anémie infectieuse grave (R. CLEMENT). Le diagnostic est établi sur le myélogramme, l'adénogramme, les vérifications anatomiques : au niveau de la rate, des ganglions, de la moelle osseuse, de la plupart des organes, on trouve une hyperplasie diffuse et généralisée des cellules réticulaires et des histiocytes. Les grandes cellules claires de type réticulaire ont proliféré intensément au point de remplacer le tissu lymphoïde splénique et ganglionnaire. Ces éléments cellulaires sont parfois groupés en foyers, et l'on trouve des zones de nécrose.

Certains auteurs ont pensé que la maladie de Letterer-Siwe était le premier stade non lipoïdique de la maladie de Hand-Schuller-Christian, ou même du granulome éosinophilique. Il semble bien que des cas rapportés comme Letterer-Siwe étaient bien des formes aiguës de Schuller-Christian : dans un cas de FREUD et GROSSMAN, un nourrisson de sept mois a rapidement succombé à une réticulo-endothéliose aiguë ; on devait trouver à la vérification des lacunes craniennes, un tissu de granulation riche en cholestérol. Un cas analogue a été décrit par SACREZ & FRUHLING, chez un nourrisson de cinq mois ces auteurs ont suivi sur trois biopsies ganglionnaires successives l'évolution histologique de la maladie : hyperplasie réticulaire intense dans les sinus des ganglions, puis apparition d'éléments globuleux, de cellules géantes, d'histiocytes divers, de cellules épithélioïdes, et enfin des cellules spumeuses bourrées de lipides : le polymorphisme cellulaire, les cellules spumeuses chargées de lipides, distinguent la maladie de Schuller Christian de la maladie de Letterer Siwe. Mais faute de

vérifications histologiques, la confusion clinique paraît possible, comme dans les deux cas de Van BOLHUIS et NOLEN.

Pour ajouter encore à la confusion, il semble que certains cas doivent être considérés comme des formes de transition entre les deux maladies . Dans un cas de FLORI & PARENTI, dans un autre de FREUND et RIPPES, de LOVE et FASHENA, la biopsie permet de faire le diagnostic de réticulo-endothéliose non lipoïdique, et un an plus tard, la vérification objective une authentique granulomatose lipoïdique. SIWE, SACREZ et FRUHLING, s'opposent à cette conception et pensent que les deux affections sont totalement différentes et à séparer.

Selon R. CLEMENT, la maladie de Letterer-Siwe telle qu'elle est illustrée par des observations, ne correspond pas à un cadre nosologique bien défini ; certes, on trouve des traits constants : prédilection pour le nourrisson, évolution aiguë et grave, présence de purpura, parfois de lacunes osseuses, diffusion de la prolifération réticulaire. Mais ces notions selon CLEMENT ne constituent pas des critères indiscutables ; il est souvent difficile sur une seule biopsie de préciser le type réactionnel des éléments réticulo-histiocytaires, et ces examens histologiques, pour avoir une signification, devront être répétés.

Nous illustrerons cette description anatomoclinique de la maladie de Letterer-Siwe par deux cas récents :

celui de VANBREMEERSCH : chez une petite fille de 22 mois, et le neuvième jour après une vaccination antivariolique, survient une adénopathie satellite de la pustule vaccinale. La

fièvre monte à 40° ; un purpura profus envahit le torse, le cou, le cuir chevelu ; les adénopathies se généralisent, deviennent très volumineuses, dures et douloureuses, tandis qu'une hépatosplénomégalie énorme apparaît ; la pâleur est intense. La formule numération sanguine montre l'existence d'une anémie normochrome, la lignée blanche est normale ainsi que le myélogramme ; sur les clichés, on trouve un infiltrat pulmonaire micro-nodulaire. La ponction ganglionnaire donne de très nombreuses cellules réticulaires malignes, à noyau chromatique, avec nucléoles et protoplasme pâle, à limites floues. Malgré les transfusions, les corticoïdes à haute dose, l'enfant meurt quatre semaines après l'apparition de l'adénopathie inguinale initiale. Le rôle paraissant déclenchant de la vaccination antivariolique est ici assez particulier.

Un cas de LYONNET est exceptionnel parce qu'il illustre la forme congénitale, très rare, de la maladie. Les manifestations cutanées ont occupé le devant de la scène, sous forme d'éléments nodulaires très nombreux, disséminés sur le tégument ; certains prenaient une allure quasi-tumorale. Cependant l'évolution s'est faite sur le mode apyrétique, et la régression des divers éléments a été obtenue par une corticothérapie à hautes doses, soutenues depuis quatre mois et demi.

Si nous avons ainsi insisté sur les aspects anatomocliniques de la maladie de Letterer-Siwe dans sa forme sporadique, c'est que déjà les limites nosologiques de cette affection semblent bien fragiles ; lorsqu'alors nous voudrons la comparer à une forme peut-être voisine mais par certains côtés différente, la lympho-histiocytose, nous rencontrerons

des difficultés prévisibles, puisqu'à l'intérieur même du groupe de faits réunis sous le nom de Letterer-Siwe, nous trouvons déjà tant matière à discussion.

Nous arrivons donc à ce que l'on nomme la forme familiale de la maladie de Letterer-Siwe, dont il existerait, nous l'avons dit, dix neuf cas publiés.

En 1951, REESE et LEVY ont décrit l'observation de deux frères ; tous deux, l'un à l'âge de trois mois, le second à l'âge d'un mois, ont présenté un syndrome analogue : anémie fébrile avec hépatosplénomégalie ; leucopénie et granulopénie ;
à la vérification, infiltration généralisée formée de grandes cellules réticulaires, à activité phagocytaire.

BIERMAN en 1952, BASS et SAPIN etn 1953, CHRISTIE en 1954, ROGERS en 1962, décrivent chacun deux cas concernant des membres d'une même fratrie, sous le nom de maladie de Letterer-Siwe familiale. Mais en réalité les précisions manquent. En 1957, FALK et GELLEI décrivent une maladie familiale dominée par une anémie fébrile, une hépatosplénomégalie, une granulopénie avec thrombopénie et à l'autopsie infiltration histiocytaire et phagocytose.

Un premier malade de FALK était un petit garçon de 4 ans qui présente une hépatomégalie fébrile et meurt en trois semaines. Une petite soeur succombe à l'âge de 10 mois, un autre enfant à 6 mois, un enfant semble atteint de la même maladie à 5 mois ; quinze mois plus tard, un enfant de trois mois présente les mêmes symptômes. Un enfant meurt à six semaines. Le dernier paraît normal à

l'âge de 5 mois. Mais le diagnostic de maladie de Letterer Siwe familiale est-il ici justifié ? Car des observations ne comportent pas des éléments aussi caractéristiques que les lésions cutanées, les lésions osseuses, les manifestations pulmonaires, le polymorphisme cellulaire.

Le cas de SCHOECK, publié en 1963, paraît davantage correspondre au diagnostic ; le premier enfant de cette famille a présenté en effet des lésions cutanées, papuleuses et purpuriques, occupant le thorax, l'abdomen, le cou ; on devait constater une infiltration interstitielle diffuse des poumons tous éléments pouvant appartenir à une maladie de Letterer-Siwe authentique. Le frère de cet enfant, en tombant malade à son tour, dix mois après la mort de l'aîné, pouvait faire croire à une forme familiale de Letterer-Siwe, mais l'affection qu'il présenta fut beaucoup moins caractéristique : les signes régressèrent sous l'effet de la corticothérapie, mais après une longue rémission, survint une péritonite septique, peut-être cortisonique, qui enleva l'enfant. Le diagnostic fut porté sur l'aspect de la moelle osseuse, hypercellulaire, avec de nombreuses cellules histiocytaires.
"Le moins qu'on puisse dire est donc qu'il règne sur ces maladies de Letterer-Siwe familiales" une certaine obscurité" (MOZZICONACCI).

Les cas de la thèse de GANOT, nos propres observations, paraissent par contre beaucoup plus proches à tous égards d'abord de ceux de MAC MAHON, mais surtout ceux de NELSON.

H.E. MAC MAHON a proposé de regrouper ces cas de lympho-histiocytose familiale érythro-

phagocytaire, dont il apporte deux cas nouveaux :
dans le premier cas, l'enfant, âgé de trois mois, meurt en quelques jours ; le diagnostic se fondera sur les données anatomopathologiques ;

dans le second cas, un an après, le frère du premier malade, âgé de neuf semaines, présente une fièvre élevée, une hépatosplénomégalie, de l'anémie ; la leucocytose est normale, mais la lymphocytémie est à 78 p.cent. Une splénectomie assure une certaine amélioration. A l'âge de six mois et demi, l'enfant présente une raideur méningée, des anomalies du liquide céphalo-rachidien des convulsions; l'état s'aggrave rapidement et l'enfant succombe huit mois après le début des symptômes. Les lésions sont ici différentes de celles de la maladie de Letterer-Siwe, mais se rapprochent de celles des cas rapportés par NELSON qui en 1961 décrit ce qui nous paraît absolument superposable à ce que nous avons nous-même observé. Il propose le nom de "Infiltration lympho-histiocytaire généralisée".

Un premier enfant présente, à l'âge de quatre mois, de la fièvre, des vomissements, de la raideur rachidienne, des signes d'atteinte méningée, vérifiée par la ponction lombaire; une leucopénie à 1.000 avec presque 100 p.cent de lymphocytes ; puis une hépatosplénomégalie rapidement suivie du décès. Huit ans plus tard, c'est le second enfant, une petite fille de 7 ans, qui est atteinte de la même façon : fièvre, hépatosplénomégalie, leucopénie, anémie, sphérocytose. On porte donc le diagnostic de sphérocytose congénitale, et on pratique une splénectomie. Mais six mois plus tard tous les signes réapparaissent, entraînant la mort en trois semaines.

Le troisième enfant, un petit garçon âgé de trois ans, voit sa maladie débuter quelques jours après le décès du malade précédent, sous la forme cette fois d'un syndrome neurologique faisant discuter le diagnostic de poliomyélite ; il existe de la fièvre, puis bientôt, une anémie hypochrome, une leucopénie, une lymphocytose élevée ; finalement, une importante hépatomégalie. La mort survient trois mois après le début des troubles.

NELSON, pour ces trois cas, rejette le diagnostic de Letterer-Siwe familial, parce que les lésions histologiques sont différentes : pas de prolifération cellulaire réticulo-histiocytaire, mais plutôt, infiltration diffuse, à prédominance lymphocytaire. De plus, les signes neurologiques sont très importants, ce qui n'est pas le cas dans les authentiques maladies de Letterer-Siwe.

Doit-on alors, avec plus de prudence, et en renonçant à certaines précisions, parler plus globalement de "réticuloses familiales" pour réunir les cas de FARQUHAR, de MARRIAN, de REESE et LEVY, de FALK et GELLEI, de BATSON, au total quinze observations ? Celles-ci intéressent surtout le nourrisson, entre six et dix mois ; un seul petit malade a atteint quatre ans.

Dans tous les cas, le mode d'évolution a été aigu, avec fièvre, hépatosplénomégalie, l'atteinte ganglionnaire étant discrète, les signes cutanés et osseux, absents ; les anomalies hématologiques ont consisté en anémie marquée, thrombopénie, granulopénie mais lymphocytose proportionnellement élevée; mononucléaires atypiques, ou cellules monocytoïdes ;

dans ces quinze cas, l'aspect histologique a été identique, sous la forme d'une prolifération histiocytaire, d'une infiltration cellulaire polymorphe, les histiocytes offrant une nette activité érythro-phagocytaire.

Il s'agit donc bien d'affections différentes de la maladie de Letterer-Siwe, mais qui, par contre, semblent plus proches des réticuloses histiocytaires aiguës décrites par SCOTT et ROBB-SMITH.

Enfin, les deux cas de GADOT nous paraissent très proches des nôtres, encore qu'il s'agisse d'enfants plus âgés, alors que nos observations, comme les 15 cas ci-dessus, concernent de petits nourrissons. Par rapport aux réticuloses histiocytaires aiguës, nos cas, ceux de GADOT, offrent un tableau clinique plus riche en signes neurologiques ; l'anémie est plus discrète, on ne trouve pas de mononucléaires dystrophiques dans le sang circulant. Il s'agit d'une infiltration plus que d'une prolifération, donc finalement une infiltration histiolymphocytaire sans activité phagocytaire décelable, sans atypies cellulaires. On retrouve bien la plupart des éléments décrits par NELSON :

signes cliniques : fièvre prolongée, ne cédant qu'à la corticothérapie, et non aux antibiotiques ; hépatosplénomégalie ; atteinte ganglionnaire discrète ; ictère de type rétentionnel ;

signes neurologiques, cliniques et biologiques ;
pas de signes osseux ni cutanés
signes hématologiques : lignée rouge presque normale, sauf anémie initiale et terminale, mais neutropénie, thrombopénie, absence de formes tumorales dans l'hémogramme et le myélogramme ;

signes anatomopathologiques enfin : infiltration lympho-histiocytaire des espaces portes du foie, de la rate, des ganglions, des surrénales ; atteinte périvasculaire du système nerveux, infiltration méningée.

Le terme de lympho-histiocytose généralisée familiale s'il n'engage pas l'avenir, et puisqu'il désigne exactement les faits d'observation, nous paraît donc convenir aussi bien à nos observations personnelles qu'à celles de MOZZICONACCI et GADOT et que sans doute aussi aux cas rapportés par NELSON. La justification de cette autonomie viendra de l'apport de cas nouveaux, dont il faut souhaiter que l'étude cytologique soit très poussée. De même il sera intéressant de vérifier si dans l'avenir, comme dans le passé, les recherches étiologiques demeurent négatives, ce qui ne surprend pas dans une maladie familiale, vraisemblablement congénitale et qui paraît héréditaire sur le mode dominant : autant d'éléments à vérifier.

-:-

VI

MESURES THERAPEUTIQUES

-:-

Les maladies familiales ont le triste privilège de n'être guère sensibles aux traitements qui leur sont opposés. Et comme dans le cas qui nous occupe, il s'agit en plus d'une profonde lésion sanguine, on peut prévoir que seuls sont à notre disposition les moyens symptomatiques assurant des rémissions temporaires. Ce qui ne veut pas dire qu'il ne faille pas les exploiter au maximum.

Naturellement toutes les mesures symptomatiques imposées par les particularités de chaque cas, et pour chaque cas par les péripéties évolutives, seront prises, en particulier perfusion et correction des troubles hydro-électrolytiques ; gardénal pour juguler les épisodes convulsifs. Mais deux faits sont importants :

l'inefficacité des antibiotiques, alors que des germes ont été isolés, les antibiogrammes établis ; on a même eu parfois l'impression que certains symptômes étaient au contraire déclenchés ou aggravés par les antibiotiques ;

l'efficacité certaine de la corticothérapie au long cours qui a correspondu avec des rémissions prolongées, et qui en somme paraît connaître les indications et les résultats déjà précisés dans les hémopathies malignes. Il ne faut donc pas hésiter à faire bénéficier

le petit malade de cette hormonothérapie qui sans avoir aucun effet curatif, pourra cependant faire gagner du temps.

Les transfusions sanguines à doses réduites mais renouvelées ont eu des effets variables sur l'anémie, parfois réparée, puis à nouveau aggravée sans cause décelable.

La chirurgie peut devenir nécessaire, mais cette fois encore sous une forme purement symptomatique. La splénectomie effectuée chez le nourrisson, généralement sur une erreur de diagnostic, n'a assuré qu'une rémission, et n'a pas évité l'évolution mortelle. La neurochirurgie peut devenir nécessaire dans les complications de l'hypertension intra-cranienne. La chirurgie abdominale n'a été prévue que pour lutter contre des complications gravissimes, et dans les cas cités n'a pas eu le temps de survenir.

Nous avons enfin été frappé par le mode de décès de la plupart des enfants ; leur état gravissime ne faisait cependant pas prévoir une fin quasi-subite comme ce fut deux fois le cas.

Le pronostic des lympho-histiocytoses familiales est donc des plus sombre, et dans l'état actuel de nos ressources, c'est à peine s'il nous est possible, par quelques mesures symptomatiques, de retarder de quelques semaines ou de quelques mois une issue inéluctablement fatale.

-:-

VII

CONCLUSIONS

-:-

I - Nous apportons deux cas concernant des nourrissons d'une même fratrie, ayant tous deux présenté dès le premier âge un syndrome complexe de :
signes généraux : fièvre, altération de l'état général ;
signes hépatiques : hépatomégalie, ictère ;
signes neurologiques : méningite, oedème papillaire ;
et surtout signes hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie, lymphocytose.

L'évolution a été marquée de complications infectieuses, méningées, cutanéo-muqueuses, urinaires, digestives, et a abouti rapidement à la mort. La confirmation anatomo-pathologique a été obtenue dans un cas.

II - Nous pensons pouvoir rattacher ces observations aux cas de "lympho-histiocytose familiale" récemment publiées par MOZZICONACCI, NEZELOF et GADOT, aux cas "d'infiltration lympho-histiocytaire généralisée" rapportés par NELSON. Dans ces cas cliniquement identiques aux nôtres, les biopsies hépatiques et ganglionnaires, les vérifications anatomiques, ont en effet établi une infiltration diffuse par des éléments lymphocytaires et histiocytaires non érythrophages, sans anomalies cel-

lulaires intéressant les espaces portes du foie, la rate, les ganglions, le système nerveux central.

III - Nous avons essayé de situer ces lympho-histiocytoses familiales parmi les réticuloses malignes, réticulose histio-monocytaire de Cazal, réticulose maligne de Cathala et Boulenger, réticulose médullaire de Robb et Smith. Mais surtout la distinction s'est posée avec la maladie de Letterer-Siwe qui connaît également des formes familiales.

IV - Si la lympho-histiocytose familiale nous paraît mériter, par la clinique, et surtout l'anatomopathologie, une autonomie distincte, jusqu'ici les études suscitées ont un intérêt plus académique que pratique. Les lésions sont en effet irréversibles, et l'évolution inéluctablement fatale. Toutefois, des mesures symptomatiques, perfusions correctrices des troubles hydro-électrolytiques, transfusions réparant au moins transitoirement l'anémie, antibiotiques à vrai dire sans grande action, corticothérapie au long cours, seule efficace sur la fièvre et les tuméfactions spléniques et ganglionnaires, ces mesures ne sauraient être négligées. Elles prolongent parfois l'évolution, et donnent le temps d'effectuer examens et explorations. Il faut souhaiter qu'une meilleure connaissance de la maladie en atténue le pronostic.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : S. THIEFFRY

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BELLONI M.
Reticulosi istiocitaria acuta maligna del lattante tipo Abt-Letterer-Siwe.
Pediatria 1953 LXI pages 688-718.

BERNARD R., ROUSSEL A., OLMER M.G.
Problème actuel des réticuloses malignes de l'enfant. A propos de sept observations personnelles.
Arch. Fr. Péd. 1960, XVII, page 1110.

BERNARD R., ROUSSEL A., OLMER M.G.
Pronostic actuel des réticuloses aiguës et subaiguës.
Pédiatrie 1961 XVI, pages 72-80.

BIERMAN H.R.
The ameliorative effects of antibiotics on non lipoid reticuloendotheliosis. (Letterer-Siwe disease) in identical twins.
Journ. of Ped. 1952, XL, page 269.

BRIDGES R.A., BERENDER
A fatal granulomatous disease of childhood : the clinical, pathological and laboratory features of a new syndrome.
Journ. Dis. Child. 1959, XCVII, pages 387-408.

CATHALA J., BOULENGER P.
La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
Presse Méd. 1941,XLIX, pages 103-105.

CATHALA J., BOULENGER P.
Nosologie de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
Presse Méd. 7-10 mai 1941 XLIX pages 497-499.

CHEDIAK M.
Nouvelle anomalie leucocytaire de caractère constitutionnel et familial.
Revue d'Hématol. 1952, VII, page 362.

CLEMENT R., DUPERRAT B., GERBEAUX J., COMBES-HAMELLE A., BOUVEAU G. Mlle
Lymphoréticulose généralisée rémittente.
Presse Méd. 22 août 1953, LXI, pages 585-588.

CLEMENT R.
Maladie de Letterer-Siwe et réticulose histiocytaire aiguës.
Presse Méd. 19 mai 1954 LXII pages 762-763.

DESBUQUOIS G., BOULARD P.
Réticulose histiocytaire aiguë à évolution fatale.
Arch. Fr. Péd. 1956, XIII, pages 70-82.

FALK W., GELLEI B.
The familial occurrence of Letterer-Siwe disease.
Acta Pediatrica 1957,XLVI pages 471-480.

FARQUHAR J.W., CLAIREAUX A.E., Mac GREGOR A.R.
Familial haemophagocystic reticulosis.
Arch. Dis. Child. 1952 XXVII pages 519-524 - 1958 XXXIII pages 1561-1574.

FONTAN A.
A propos de deux cas de réticulose histiomonocytaire à évolution subaiguë chez l'enfant.
Ann. Péd. 1961 XXXVII pages 1617-1622.

GADOT M.
Etude de deux cas familiaux de lymphohistiocytose généralisée.
Thèse de Paris 1964, 93 p.

GORNOUEC, LAMBERT, BUHOT, VIGNEUL, CASTEL
A propos de deux observations de réticulose histiocytaire maligne ou maladie de Letterer-Siwe.
Soc. Stomatol. France 1er juillet 1952.

GUIBERT C.
Les éléments de pronostic de l'histiocytose X. Etude fondée sur l'évolution de 43 cas.
Thèse de Paris 1962.

MAC MAHON H.E.
Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatrics 1963 XXXII, pages 868-879.

MARRIAN V.J., SANERKIN N.G.
Familial reticulohistiocytosis, report of a case.
Journ. Clin. Path. 1963, XVI, n°1.

MARIE J., NORMAND E., MALLET R., SALET J.
La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson.
Presse Méd. 1941, XLI, pages 1146-1149.

MARIE J., SERINGE Ph., SALET J.
La réticulose subaiguë du nourrisson à évolution maligne.
Arch. Fr. Péd. 1951, VIII pages 181-191.

MOZZICONACCI P., NEZELOF C.
La lymphohistiocytose familiale.
Journées Pédiatriques de Paris 21-22 mars 1964, in C.R. pages 175-181.

MOZZICONACCI P., NEZELOF C., ATTAL C., GIRARD F., PHAM HUU TRUNG, WEIL J., DESBUQUOIS B., GADOT M.
La lymphohistiocytose familiale.
Arch. Fr. Péd. 1965, XXII pages 385-408.

NELSON P.
Generalized lymphohistiocytic infiltration.
Pediatrics 1961, XXVII, pages 931-953.

NEZELOF C., GUIBERT C.
L'histiocytose X, nosologie et pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.
Arch. Fr. Péd. 1963 XX pages 1063-1102.

REESE A.J., LEVY E.
Familial incidence of non lipoid reticuloendotheliosis.
Arch. Dis. Child. 1951, XXVI, pages 578-584.

ROGERS D.L.
Familial Letterer-Siwe disease.
Journ. of Pediatrics 1962, LX, pages 550-554.

ROHMER A., MAYER S.
Réticulose maligne subaiguë à expression hématologique polymorphe.
Arch. Fr. Méd. 1962, XIX, pages 647-655.

SCHOECK V.W., PETERSON R.D.
Familial Letterer-Siwe disease.
Pediatrics 1963 XXXII pages 1056-1066.

TOBLER R., COTTIER H.
Lymphopénie familiale coexistant avec une agammaglobulinémie et une moniliase grave. La lymphocytophtisie essentielle, forme particulière de l'agammaglobulinémie dans la première enfance.
Helvet. Paed. Acta oct. 1958, XIII, pages 313-338.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Introduction 21

II - Historique 25

III - Observations 33

IV - Synthèse anatomoclinique et diagnostic 55

V - Essai de regroupement nosologique 61

VI - Mesures thérapeutiques 77

VII - Conclusions 79

Bibliographie 81

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-